



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

سنتز سازگار با محیط زیست و مؤثر مشتقات پیران چند استخلافی به عنوان
عوامل بالقوه ضدسرطان با استفاده از کاتالیزگر سبز سیلیکا سدیم کربنات
در آب

توسط:

زیور عطائی

استاد راهنما:

دکتر یعقوب پورشجاعی

دکتر علی اسدی پور



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

**Eco-friendly and effective synthesis of multi-functional pyran
derivatives as potential anti-cancer agents using green silica sodium
carbonate catalysts in water**

By:

Zivar Ataei

Supervisors:

Dr. Yaghoub Pourshojai

Dr. Ali Asadipour



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده داروسازی

اظهارنامه

اینجانب: زیور عطایی با شماره دانشجویی: ۹۲۱۳۳۱۹۳ متعهد می شوم

موارد مذکور در این پایان نامه تحت عنوان: نقشه سازی با محیط زیست و موثر بودن چند استخلاف به عنوان عامل بالقوه ضد سرطان با استفاده از گالوانیزه سبز سیدکاسیریم کرمان در

به راهنمایی: سرکار خانم دکتر/جناب آقای دکتر حاصل فعالیت های پژوهشی خود بوده و زیر نظر استادان (راهنما، همکار و مشاور) تهیه شده است و مسئولیت صحت داده ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان نامه را به عهده می گیرم. کلیه مطالبی که از منابع دیگر در این پایان نامه مورد استفاده قرار گرفته، با ذکر مرجع مشخص شده است.

تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان نامه (شامل فرمول ها، توابع کتابخانه ای، نرم افزارها، سخت افزارها و مواردی که قابلیت ثبت اختراع دارد) متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. همچنین کلیه حقوق مربوط به چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه، اقتباس و نظائر آن در محیط های مختلف اعم از الکترونیکی، مجازی یا فیزیکی برای دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان محفوظ می باشد. استناد به مطالب و نتایج این پایان نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.

بدینوسیله تایید می گردد که نظرات داوران در جلسه دفاع طبق صلاحدید استاد راهنمای اول در متن پایان نامه اعمال گردیده است.

نام دانشجو:

زیور عطایی

تاریخ و امضاء:

[Signature]

نام استاد راهنمای اول:

محمّد علی محمدی

تاریخ و امضاء:

۹۹/۱۱/۴

خلاصه

مقدمه: پیران‌ها دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل هستند که به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی اهمیت سنتزی پیدا کرده‌اند. هدف این پروژه سنتز ترکیبات چند استخلافی با خواص بالقوه ضدسرطان در حضور کاتالیزگر قابل بازیافت سیلیکا سدیم کربنات می‌باشد.

روش‌ها: ترکیبات هدف توسط واکنش‌های چند جزئی بین دیمدون و آلدهیدهای مناسب تهیه و محصولات با روش تبلور مجدد خالص‌سازی شدند. نقطه ذوب ترکیبات سنتز شده اندازه‌گیری شد و سپس با روش‌های طیف‌سنجی شامل IR، $^1\text{H NMR}$ و $^{13}\text{C NMR}$ آنالیز شدند.

نتایج: ترکیبات هدف با بازده خوب در محدوده ۷۰-۹۰ درصد تهیه شدند و راندمان مطلوب محصولات در بازه زمانی ۴ ساعت واکنش صورت گرفت. ساختارهای همه‌ی ترکیبات با استفاده از طیف‌های IR، $^1\text{H NMR}$ و $^{13}\text{C NMR}$ مورد تأیید قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: در مطالعه صورت گرفته به سنتز مشتقات جدید پیران چند استخلافی با استفاده از واکنش‌های چند جزئی در حضور کاتالیزگر سبز سیلیکا سدیم کربنات پرداخته شده است. استفاده از سیلیکا سدیم کربنات به عنوان کاتالیزگر سبز و سازگار با محیط‌زیست و ارزان و مقرون‌به‌صرفه یک مزیت برای واکنش‌های شیمیایی به حساب می‌آید. از مزیت‌های دیگر این واکنش تولید محصولات با راندمان بالا و مدت‌زمان کوتاه می‌باشد.

کلمات کلیدی: واکنش‌های چند جزئی، پیران، ضدسرطان، سیلیکا سدیم کربنات

Abstract

Introduction: Pyrans are an important class of heterocyclic compounds that have gained synthetic importance due to their biological activities. The goal of this study is to synthesize multi-functionalized compounds with potential anti-cancer properties in the presence of a recyclable sodium silica carbonate catalyst.

Methods: Target compounds were prepared by multi-component reactions between dimedone and appropriate aldehydes and the products were purified by recrystallization. The melting point of the synthesized compounds was measured and then analyzed by spectroscopic methods including IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR.

Results: The target compounds were prepared with good yields in the range of 70-90% and the optimal yield of the products was done in a reaction time of 4 hours. The structures of all compounds were confirmed using IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra.

Conclusion: In the present study, the synthesis of new derivatives of multi-functionalized pyrans using multicomponent reactions in the presence of green silica-sodium carbonate catalyst was investigated. The use of sodium silica carbonate as a green and environmentally friendly, inexpensive and cost-effective catalyst is an advantage for chemical reactions. Another advantage of this reaction is the production of compounds with high yield and short duration.

Keywords: Multi-Component Reaction, Pyran, Anti-Cancer, Silica Sodium Carbonate.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
خلاصه.....	I
Abstract.....	II
فهرست مطالب.....	III
فهرست جدول‌ها.....	VI
فهرست شکل‌ها.....	VII
فهرست طرح‌ها.....	IX

فصل اول: مقدمه

۱-۱- پیشگفتار و هدف.....	۲
۲-۱- پیران و مشتقات آن.....	۲
۳-۱- خواص پیران‌ها و طریقه سنتز آن‌ها.....	۴
۴-۱- شیمی سبز.....	۱۴
۵-۱- سیستم‌های کاتالیزگری.....	۱۶
۶-۱- سدیم سیلکا کربنات.....	۱۶
۷-۱- حلال.....	۱۷

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

۱-۲- مواد مورد استفاده.....	۲۱
۲-۲- دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده.....	۲۲
۳-۲- روش‌ها.....	۲۲

۲۲ ۱-۳-۲ - سنتز پیران‌های چند استخلافی
۲۳ ۲-۳-۲ - سنتز بیس پیران‌های چند استخلافی
۲۴ ۳-۳-۲ - روش کروماتوگرافی لایه نازک
۲۴ ۴-۳-۲ - روش تهیه نمونه برای طیف‌سنجی FTIR
۲۴ ۵-۳-۲ - روش تهیه نمونه برای طیف‌سنجی FT-NMR
۲۴ ۶-۳-۲ - روش تعیین نقطه ذوب

فصل سوم: نتایج

۲۶ ۱-۳ - سنتز بنزیلوکسی بنزالدهیدهای هالوژن‌دار
۳۰ ۲-۳ - نتایج طیف‌سنجی و تائید ساختار مشتقات سنتز شده
۳۰ ۱-۲-۳ - نتایج طیف‌سنجی ترکیب 3a
۳۲ ۲-۲-۳ - نتایج طیف‌سنجی ترکیب 3b
۳۴ ۳-۲-۳ - نتایج طیف‌سنجی ترکیب 3c
۳۸ ۴-۲-۳ - نتایج طیف‌سنجی ترکیب 3d
۴۰ ۵-۲-۳ - نتایج طیف‌سنجی ترکیب 3e
۴۲ ۶-۲-۳ - نتایج طیف‌سنجی ترکیب 3f
۴۶ ۷-۲-۳ - نتایج طیف‌سنجی ترکیب 3g
۵۰ ۷-۲-۳ - نتایج طیف‌سنجی ترکیب 3h

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۵۵ ۱-۴ - بحث و نتیجه‌گیری
----	------------------------------

۴-۲- شناسایی طیفی و تائید ساختار مشتقات سنتز شده ۵۶

۴-۳- مکانیسم سنتز پیران‌های چند استخلافی ۵۷

۴-۴- پیشنهادات ۵۷

منابع

منابع ۶۰

منابع

[۱] نیک پسند، م، زارع فکری، ل، حلمی، پ. مطالعه DFT ساختار مواد رنگزای 4H-پیران های

دارای پل آریل آزو. *علوم و فناوری رنگ* ۱۳۹۷؛ ۱۲(۱): ۵۶-۴۵.

[2] Reddy TN, Ravinder M, Bikshapathi R, Sujitha P, Kumar CG, Rao VJ. Design, synthesis, and biological evaluation of 4H-pyran derivatives as antimicrobial and anticancer agents. **Med Chem Res** 2017; 26:2832-44.

[3] Ramireddy N, Abbaraju S, Zhao C-G. Organocatalyzed enantioselective synthesis of 2-amino-5-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahydro-4H-chromene-3-carboxylates. **Tetrahedron Lett** 2011; 52:6792-5.

[4] Kumar D, Reddy VB, Sharad S, Dube U, Kapur S. A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4H-pyrans and 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromenes. **Eur J Med Chem** 2009; 44:3805-9.

[5] Wyatt PG, Coomber BA, Evans DN, Jack TI, Fulton HE, Wonacott AJ, *et al.* Sialidase inhibitors related to zanamivir. Further SAR studies of 4-amino-4H-pyran-2-carboxylic acid-6-propylamides. **Bioorg Med Chem Lett** 2001; 11:669-73.

[6] Gourdeau H, Leblond L, Hamelin B, Desputeau C, Dong K, Kianicka I, *et al.* Antivascular and antitumor evaluation of 2-amino-4-(3-bromo-4, 5-dimethoxy-phenyl)-3-cyano-4H-chromenes, a novel series of anticancer agents. **Mol Cancer Ther** 2004; 3:1375-84.

[7] Mulakayala N, Murthy P, Rambabu D, Aeluri M, Adepu R, Krishna G, *et al.* Catalysis by molecular iodine: a rapid synthesis of 1, 8-dioxo-octahydroxanthenes and their evaluation as potential anticancer agents. **Bioorg Med Chem Lett** 2012; 22:2186-91.

[8] Rajguru D, Keshwal BS, Jain S. Solvent-free, green and efficient synthesis of pyrano [4,3-b] pyrans by grinding and their biological evaluation as antitumor and antioxidant agents. **Med Chem Res** 2013; 22:5934-9.

[9] Kumar A, Sharma S, Maurya RA, Sarkar J. Diversity oriented synthesis of benzoxanthene and benzochromene libraries *via* one-pot, three-component reactions and their anti-proliferative activity. **J Comb Chem** 2009; 12:20-4.

- [10] Kemnitzer W, Drewe J, Jiang S, Zhang H, Wang Y, Zhao J, *et al.* Discovery of 4-Aryl-4*H*-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell-and caspase-based high-throughput screening assay. 1. structure activity relationships of the 4-Aryl group. **J Med Chem** 2004; 47:6299-310.
- [11] Kemnitzer W, Drewe J, Jiang S, Zhang H, Crogan-Grundy C, Labreque D, *et al.* Discovery of 4-aryl-4*H*-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell and caspase-based high throughput screening assay. 4. Structure–activity relationships of N-alkyl substituted pyrrole fused at the 7, 8-positions. **J Med Chem** 2008; 51:417-23.
- [12] Okita N, Ashizawa D, Ohta R, Abe H, Tanuma S. Discovery of novel poly (ADP-ribose) glycohydrolase inhibitors by a quantitative assay system using dot-blot with anti-poly (ADP-ribose). **Biochem Biophys Res Commun** 2010; 392:485-9.
- [13] Kang S, Cooper G, Dunne SF, Luan CH, Surmeier DJ, Silverman RB. Antagonism of L-type Ca^{2+} channels CaV1.3 and CaV1.2 by 1,4-dihydropyrimidines and 4*H*-pyrans as dihydropyridine mimics. **Bioorg Med Chem** 2013; 21:4365-73.
- [14] Bonsignore L, Loy G, Secci D, Calignano A. Synthesis and pharmacological activity of 2-oxo-(2*H*) 1-benzopyran-3-carboxamide derivatives. **Eur J Med Chem** 1993; 28:517-20.
- [15] Sashidhara KV, Modukuri RK, Singh S, Rao KB, Teja GA, Gupta S, *et al.* Design and synthesis of new series of coumarin aminopyran derivatives possessing potential anti-depressant-like activity. **Bioorg Med Chem Lett** 2015; 25:337-41.
- [16] Lee KH, Kim SM, Kim JY, Kim YK, Yoon SS. Red fluorescent organic light-emitting diodes using modified pyran-containing DCJTb derivatives. **Bull Korean Chem Soc** 2010; 31:2884-8.
- [17] Balalaie S, Bararjanian M, Amani AM, Movassagh B. (S)-Proline as a neutral and efficient catalyst for the one-pot synthesis of tetrahydrobenzo [b] pyran derivatives in aqueous media. **Synlett** 2006; 263-6.
- [18] Wang XS, Shi DQ, Tu SJ, Yao CS. A convenient synthesis of 5-oxo-5,6,7, 8-tetrahydro-4*H*-benzo-[b]-pyran derivatives catalyzed by KF-alumina. **Synth Commun** 2003; 33:119-26.
- [19] Banerjee S, Horn A, Khatri H, Sereda G. A green one-pot multicomponent synthesis of 4*H*-pyrans and polysubstituted aniline derivatives of biological,

pharmacological, and optical applications using silica nanoparticles as reusable catalyst.

Tetrahedron Lett 2011; 52:1878-81.

[20] Anastas P, Eghbali N. Green chemistry: principles and practice. **Chem Soc Rev** 2010; 39:301-12.

[21] Clark JH. Solid acids for green chemistry. **Acc Chem Res** 2002; 35:791-7.

[22] Kantam ML, Roy M, Roy S, Sreedhar B, De RL. Polyaniline supported CuI: an efficient catalyst for C–N bond formation by *N*-arylation of *N*(*H*)-heterocycles and benzyl amines with aryl halides and arylboronic acids, and aza-Michael reactions of amines with activated alkenes. **Catal Commun** 2008; 9:2226-30.

[23] Murkute AD, Jackson JE, Miller DJ. Supported mesoporous solid base catalysts for condensation of carboxylic acids. **J Catal** 2011; 278:189-99.

[24] Kuiling D, Uozumi Y. **Handbook of Asymmetric heterogeneous catalysis**. US: Wiley-VCH, 2008:226-230.

[25] Eskandari K, Karami B, Khodabakhshi S. Novel silica sodium carbonate (SSC): Preparation, characterization and its first catalytic application to the synthesis of new dihydropyrano [2, 3-*c*] pyrazoles. **Catal Commun** 2014; 54:124-30.

[26] Klumphu P, Lipshutz BH. “Nok”: a phytosterol-based amphiphile enabling transition-metal-catalyzed couplings in water at room temperature. **J Org Chem** 2014; 79:888-900.

[27] Lipshutz BH, Chung DW, Rich B. Aminations of aryl bromides in water at room temperature. **Adv Synth Catal** 2009; 351:1717-21.

[28] Eskandari K, Karami B, Khodabakhshi S. An unexpected catalytic synthesis of novel and known bis (pyrazolyl) methanes by the use of α -aryl-*N*-phenyl nitrones in aqueous media. **J Chem Res** 2014; 38:600-3.

[29] Isley NA, Dobarco S, Lipshutz BH. Installation of protected ammonia equivalents onto aromatic & heteroaromatic rings in water enabled by micellar catalysis. **Green Chem** 2014; 16:1480-8.

[30] Wagner P, Bollenbach M, Doebelin C, Bihel F, Bourguignon J-J, Salome C, *et al.* t-BuXPhos: a highly efficient ligand for Buchwald–Hartwig coupling in water. **Green Chem** 2014; 16:4170-8.

[31] Balalaie S, Sheikh-Ahmadi M, Bararjanian M. Tetra-methyl ammonium hydroxide: An efficient and versatile catalyst for the one-pot synthesis of tetrahydrobenzo [b] pyran derivatives in aqueous media. **Catal Commun** 2007; 8:1724-8.

[32] Eskandari K, Karami B, Farahi M, Mouzari V. Silica sodium carbonate catalyzed in water synthesis of novel benzylbarbiturocoumarin derivatives. **Tetrahedron Lett** 2016; 57:487-91.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم زیور عطائی دانشجوی داروسازی ورودی ۹۲ به شماره ۱۲۵۲

تحت عنوان:

سنتز سازگار با محیط زیست و موثر مشتقات پیران چند استخوانی به عنوان عوامل بالقوه ضد سرطان با استفاده از کاتالیزور سبز

سیلیکاسیم کربنات در آب

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر یعقوب پورشجاعی

دکتر علی اسدی پور

استاد (اساتید) مشاور:

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر عالیہ عامری ۲- دکتر احسان فقیه میرزایی ۳- دکتر سمیه کرمی مهاجری

در تاریخ ۹۹/۱۱/۰۴ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۸/۹۰
(با حروف) به تصویب رسید.

دکتر میترا مهربانی
معاون پژوهشی دانشکده

محمد رضا نخعی
کارشناس اداره پایان نامه

۹۹، ۱۱، ۰۴

دکتر باقر امیرحیدری
رئیس دانشکده

